Aus dem hygienischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.

15

Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Hämolysine.

(In Sonderheit: Ueber Erzeugung hämolytischer Sera mittels kleiner Dosen Erythroeyten und die Wirkungen von Aderlässen auf derart vorbehandelte Kaninchen.)

Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Fakultät zu Königsberg i. Pr.

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Georg Dorner.

Promotion: Sonnabend, den 11. März 1905, 12 Uhr.

Königsberg i. Pr.
Buch- und Steindruckerei von Otto Kümmel.
1905.

Gedruckt mit Genehmigung der
medizinischen Fakultät der Königl. Albertus-Universität
zu Königsberg i. Pr.
Referent: Prof. Dr. R. Pfeiffer.

Meinen lieben Eltern

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153514_0243

Der Zweck der vorliegenden Arbeit ist, über einige Punkte auf dem Gebiete der Hämolysine, die bisher noch nicht in dieser Richtung eine eingehendere Bearbeitung erfahren hatten, auf Grund von Experimenten zu berichten, welche im hiesigen hygienischen Institute unter Anregung Herrn Dr. Friedbergers von mir angestellt worden sind. Es handelt sich dabei darum festzustellen:

1. Ob geringe Mengen roter Blutkörperchen noch Antikörperbildung anregen?
2. Ob feucht erhitzte Erythrocyten noch immunisatorisch wirken?
3. Ob durch äussere Eingriffe, wie Aderlässe, die Antikörperbildung beeinflusst werden könne?

Es liegen zwar zum Teil schon diesbezügliche Untersuchungen bei Immunisierung von Tieren gegen Bakterien vor, die in ihrem Verhalten in Bezug auf das Hervorrufen von Antikörperproduktion grosse Aehnlichkeit mit den roten Blutkörperchen haben, die nachfolgenden Experimente verfolgen aber diesen Parallelismus weiter betreffs des Verhaltens der Erythrocyten, das bisher noch weniger eingehend geprüft worden ist.

I. Immunisierung mit kleinen Mengen roter Blutkörperchen.

Frühere Angaben über Immunisierung mit kleinen Dosen.

Bei der Immunisierung von Tieren gegen Bakterien oder Blutkörperchen ging man von der Anschauung aus, dass der Grad der erzeugten Immunität abhängig sei von der Menge der eingeführten immunisierenden Substanz, der Antigene.

In der Tat ist diese Meinung bis zu einem gewissen Grade richtig, doch lehrten andererseits Versuche, von Kolle[1]) dass auch relativ sehr geringe Dosen, nämlich eine Oese Choleravibrionen genügte, um unter Umständen beim Menschen einen Titer von 0,00015 gr. zu erzielen, d. h. 0,00015 ccm des Serums vermochte bei intraperitonealer Application ein Meerschweinchen gegen die 10 fache Dosis letalis minima zu schützen.

Einer genaueren Prüfung unterzog Ascher[2]) das Verhältnis der Choleradosis zur Antikörperbildung beim Kaninchen, wobei sich herausstellte, dass sehr grosse Differenzen in der Dosis auch bedeutende Unterschiede in der Höhe der Schutzkraft, kleinere Differenzen wie $^1/_5$ bis $^1/_{10}$ Oese dagegen einen gleichgrossen Titer erzeugten.

---

[1]) Deutsch. med. Wochenschr. 1897.

[2]) Einfluss der Choleradosis auf die Immunsierung. Centralb. f. Bakteriol. XIX.

Dass die Art der Impfung von grosser Bedeutung sei, konnte V. Mertens[3]) in einer gleichfalls aus R. Pfeiffers Institut hervorgegangenen Arbeit zeigen. Aus seinen Versuchen folgte, dass der Titer bei intravenöser Injektion von Choleravibrionen 20 bis 30, in einem Falle 150 mal höher stieg, als bei subkutaner Einverleibung.

Friedberger[4]) wies dann weiter nach, dass auch mit ganz minimalen Dosen von $^1/_{1000}$ Oese Cholera der Schutzwert des Blutes um das hundertfache beim Kaninchen erhöht werden konnte und sogar $^1/_{5000}$ Oese einen deutlichen, wenn auch kleinen Effekt hervorbrachte. Neuerdings sind die Versuche von Wassermanns Schüler Cole[5]) nachgeprüft worden. Er bestimmte die untere Grenze der Vaccindosis einer Typhuskultur Kaninchen gegenüber zu $^1/_{200}$ Oese und fand ausserdem, dass Injektionen von $^1/_{400}$ Oese noch eine Wirkung auf solche Tiere zeigten, welche einmal Monate lang vorher mit $^1/_2$ Oese Typhus vorbehandelt waren, bei denen aber die betreffenden aktiven Substanzen völlig wieder geschwunden waren.

Ueber Injektionen geringer Quantitäten Blutkörperchen berichten Donath und Landsteiner[6]) in einer

---

[3]) Beiträge zur Immunitätsfrage. Deutsch. med. Wochenschrift 1901.

[4]) Ueber Immunisierung von Kaninchen gegen Cholera durch intravenöse Injektionen minimaler Mengen abgetöteter Vibrionen. Leyden Festschrift. Bd. II. 1902.

[5]) Experimenteller Beitrag zur Typhusimmunität. Zeitschr. f. Hygiene Bd. 46 und Wassermann. Comptes Rendue de XIII Congress d'Hygiène II. Bakteriologie.

[6]) Ueber antilytische Sera und Entstehung der Lysine. Zeitschr. f. Hygiene 1903.

von ganz anderen Gesichtspunkten ausgehenden Arbeit, wonach es ihnen gelang, mittels 500000 Leucocyten ein antilytisches Serum zu erzeugen. Auch Sachs[7]) behandelte, wie aus einer Anmerkung in seiner Arbeit hervorgeht, ein Kaninchen mit 0,125 ccm Ochsenblut intravenös und stellte dabei fest, dass noch Amboceptoren gebildet wurden. Nach ihm ist zur Erzeugung eines hochwertigen Immunserums, dessen komplet lösende Dosis bei 0,025—0,01 liegt, eine intravenöse Injektion von wenigstens 1 ccm Ochsenblut nötig.

Eigene Versuche.

Aus diesen in der Litteratur vorliegenden Angaben ersehen wir, dass wohl systematische Untersuchungen über Immunisierung mit kleinen Mengen Cholera- und Typhusbakterien vorliegen, dass aber in Bezug auf rote Blutkörperchen nur ein derartiger Versuch angestellt ist.

Es war daher wünschenswert, diese Verhältnisse näher zu prüfen.

Zunächst sei es mir gestattet, über die Methode der Untersuchung einiges voraus zu schicken.

Ich bediente mich stets einer 5% igen Ziegenblutaufschwemmung, von welcher 1 ccm mit dem zu prüfenden inaktivierten Serum versetzt wurde. Als Komplement zur Aktivierung verwandte ich 0,1 ccm frisch gewonnenen Meerschweinchenserums.

Bisweilen wirkt das letztere an sich schon in dieser Menge hämolytisch auf Ziegenblut, weshalb stets eine dies-

[7]) Ueber Vorgänge im Organismus bei Transfusion fremdartigen Blutes. Archiv f. Anatomie u. Physiol. 1903.

bezügliche Kontrolle angelegt und ungeeignetes Komplementserum ausgeschaltet wurde.

Besonders bei älteren Tieren konnte ich eine derartige Lösungskraft oft beobachten, wogegen jüngere Meerschweinchen fast nie einen auf Ziegenblut wirkenden Amboceptor besassen. Diese Beobachtung bewog mich, als sich gerade zufällig dazu einmal Gelegenheit bot, das Serum eines Meerschweinchenembryo mit dem mütterlichen Blute zu vergleichen. Es ergab sich dabei die Tatsache, dass der Komplementgehalt des fötalen Serums ein viel geringerer war, als der des mütterlichen, indem 0,05 ccm Fötalserum + 0,05 Kaninchen-Immunserum + 1 ccm 5 % Ziegenblutaufschwemmung keine Spur von Hämolyse zeigte, während das mütterliche Serum unter den gleichen Bedingungen komplet löste.

Beide Meerschweinchensera allein entfalteten gar keine lytische Kraft auf Ziegenblut.

Diese Beobachtung deckte sich nicht ganz mit Halban und Landsteiner's[8]) Erfahrungen. Sie konstatierten nämlich bei ihren vergleichenden Untersuchungen über kindliches und maternes Blut stets einen Mangel an Amboceptor bei dem ersteren, ein Verhalten, das neuerdings Sachs[9]) vollständig bestätigen konnte, ebenso Polano[10]) beim Menschen, während diese Autoren Komplementmangel nur selten fanden.

---

[8]) Ueber Unterschiede des fötalen und mütterlichen Blutserums und über eine Agglutinations- und Fällungshemmende Wirkung des Normalserums. Münch. med. Wochenschr. 1902.

[9]) Ueber Hämolysine des normalen Blutserums. Münch. med. Wochenschr. 1904. 7.

[10]) Habilitationsschrift. Würzburg 1904.

Gewöhnlich genügt 0,02 Meerschweinchenserum, um bei entsprechendem Amboceptorzusatz 1 ccm der 5 % Ziegenblutaufschwemmung komplet zu lösen, so dass ich also stets das 5 fache der eigentlich notwendigen Komplementmenge verwandte und damit eventuelle diesbezügliche Fehlerquellen von vornherein ausschaltete. Als Versuchstiere dienten Kaninchen, denen vor der Injektion etwas Blut aus der Ohrvene entzogen wurde, um den Titer des normalen Serums zu bestimmen, da Kaninchenserum gewöhnlich eine geringe Lyse auf Ziegenblut ausübt. Bei Feststellung des Titers konnte ich deshalb nicht die einfach komplet lösende Dosis als Masstab nehmen, sondern musste auch die geringeren Grade der Hämolyse mit in Betracht ziehen, um kleine Steigerungen ablesen zu können. Die Versuchsröhrchen wurden stets auf das gleiche Volumen mittels 0,85 % NaCl Lösung aufgefüllt, 2 Stunden bei 37 ° gehalten, dann bei Zimmertemperatur bis zum nächsten Tage stehen gelassen und nachgesehen.

Immunsierung mit kleinen einmaligen Dosen Ziegenblutes intravenös.

Versuch 1.

Kaninchen C_1 = 2000 gr erhält 1,0 ccm der 5 % Ziegenblutaufschwemmung pro kg Tier intravenös,

C_2 = 2500 gr erhält 0,1 ccm der 5 % Ziegenblutaufschwemmung pro kg Tier intravenös,

C_3 = 2300 gr erhält 0,01 ccm der 5 % Ziegenblutaufschwemmung pro kg Tier intravenös,

C_4 = 2200 gr erhält 0,001 ccm der 5 %

Ziegenblutaufschwemmung pro kg Tier intravenös.

Nach 8 Tagen wird die Zunahme der lösenden Kraft der Sera bestimmt. Nachfolgende Tabellen legen die Resultate klar.

Ich bezeichne dabei als „komplet“ eine totale Lösung ohne Bodensatz. Ist der Bodensatz sehr gering, so nenne ich das „fast komplet“. Ein mässiger Bodensatz mit deutlicher Rotfärbung der Flüssigkeit heisst „deutlich“, stärkerer Bodensatz mit weniger intensiver Rotfärbung „Spur“. Eben sichtbare Rotfärbung „Hauch“. MK heisst Meerschweinchenkomplement.

Stets wurden 3 Kontrollen angelegt. 1. MK allein. 2. Kaninchenserum 0,1 allein zur Inaktivierungsprüfung. 3. Ein Blutkochsalzröhrchen zum Vergleich.

Bestimmung der Normalsera.

Menge des Kaninchenserums + 0,1 Meerschweinchen komplement	0,25	0,1	0,05	0,01
C_1	Spur	Spur	0	0
C_2	fast komplet	deutlich	Spur	0
C_3	komplet	fast komplet	Spur	0
C_4	fast komplet	deutlich	Spur	0

Kontrollen:
MK allein = 0
Kaninchenserum inaktiv = 0

Immunserum 8 Tage nach der Injektion.

Teile des Kaninchenserums + 0,1 Meerschweinchenkomplement	0,05	0,01	0,005	0,0025	0,001	0,0005	0,0001	0
C_1	komplet	komplet	fastkomplet	Spur	Spürchen	0	0	0
C_2	komplet	komplet	komplet	fastkomplet	fast komplet	deutlich	0	0
C_3	komplet	komplet	fastkomplet	deutlich	deutlich	0	0	0
C_4	komplet	deutlich	deutlich	Spur	0	0	0	0

Inaktivierungskontrolle = 0

Meerschweinchenserum allein = 0

Der Titer ist demnach gestiegen: bei C_1 um das 20 fache,
bei C_2 um das 250 fache,
bei C_3 um das 20 fache,
bei C_4 um das 20 fache.

Zum Vergleich mit den hier gefundenen Werten will ich bemerken, dass bei Injektion sehr grosser Dosen Ziegenblutes der Titer bei zwei von mir derart behandelten Kaninchen durchschnittlich eine Erhöhung um das 100 bis 200 fache erfuhr. Die komplet lösende Dosis derartiger Sera lag bei 0,0005 und 0,001.

Versuch II.

C_{28} 1200 gr,
C_{29} 1200 gr,
C_{30} 1300 gr,
C_{31} 1200 gr,
} Albinotische Tiere, } bekommen je 0,02 ccm der 5% Aufschwemmung intravenös pro kg Tier.

Normalsera vor der Injektion.

Teile des Normalserums + 0,1 Meerschweinchenkomplement	0,1	0,05	0,01	0,005	Komplement allein
C_{28}	fast komplet	deutlich	deutlich	0	0
C_{29}	fast komplet	deutlich	deutlich	0	
C_{30}	fast komplet	deutlich	deutlich	0	
C_{31}	fast komplet	deutlich	Spur	0	

Immunsera 8 Tage nach der Injektion.

Teile des Serums + 0,1 Meeerschweinchenkomplement	0,01	0,0025	0,001	0,0001	Komplement allein	Serum inaktiviert 0,1 allein
C_{28}	fast komplet	deutlich	Spur		0	0
C_{29}	sehr deutlich	Hauch	0			0
C_{30}	komplet	sehr deutlich	deutlich	Spürchen		0
C_{31}	deutlich	Spur	0	0		0

Kontrollen = 0.

Der Titer ist also gestiegen: bei C_{28} um das 10 fache
bei C_{29} um das 2 fache
bei C_{30} um das 20 fache
bei C_{31} um das 5 fache

Aus diesem Verhalten ist zu ersehen:

1. Die individuelle Schwankung in der Reaktion ist bedeutend;
2. Albinos scheinen nicht abweichend gegenüber anderen Kaninchen zu reagieren, eine Ansicht die auch, durch sonstige spätere Versuche nach dieser Richtung nicht erschüttert wurde.

Vergleichen wir die beiden Tabellen der Normalsera im Versuch I und im Versuch II miteinander, so ergibt sich, dass die 4 ersten Kaninchen eine 10 fach geringere Normallösungskraft auf Ziegenblutkörperchen besassen. Da die Möglichkeit nicht ausgeschlossen war, dass unsere Ziege durch die wiederholten Aderlässe gelitten, und die Blutkörperchen an Widerstandskraft verloren hätten, wurde der gleiche Versuch mit dem steril aufgefangenen Blute einer im Schlachthof getöteten Ziege wiederholt, wobei sich genau das gleiche Resultat ergab, so dass die stärkere Hämolyse der Normalsera im Versuch II wohl nur auf die individuelle Verschiedenheit der Kaninchen zurückzuführen war.

Die folgende Tabelle zeigt die Wirkungskraft eines und desselben anderweitig gewonnenen hochwertigen Immunserums auf die beiden Ziegenblutarten;

Immunserum	0,1 Komplement + 0,005	0,1 Komplement + 0,001	0,1 Komplement + 0,0005	0,1 Komplement + 0,00025	0,1 Komplement + 0,0001
Laboratoriumziege	fast komplet	deutlich – bis Spur	Hauch	0	0
Schlachthofziege	fast komplet	deutlich	Spur	Hauch	0

Es war also darnach das Schlachthofziegenblut sogar etwas empfindlicher.

Nachdem einmal festgestellt war, dass es möglich ist, mit kleinen Mengen Ziegenblut ein Kaninchen zu immunisieren, galt es, die untere Grenzdosis zu bestimmen, bei welcher noch ein Effekt erzielt werden konnte.

Versuch III.

5 Kaninchen erhielten folgende Injektionen intravenös der 5 % Ziegenblutaufschwemmung.

C_5 1930 gr erhält 0,005 ccm,
C_6 1650 gr „ 0,0025 ccm,
C_7 2500 gr „ 0,002 ccm,
C_8 2200 gr „ 0,0005 ccm,
C_9 2150 gr „ 0,0001 ccm
} pro kg Tier.

Teile des Serums + 0,1 Meerschweinchenkomplement	0,1	0,05	0,01	0,005
C_5		deutlich	0	0
C_6		sehr deutlich	Spur	0
C_7	komplet	fast komplet	deutlich	0
C_8	komplet	fast komplet	deutlich	0
C_9	komplet	fast komplet	deutlich	0

Kontrollen = 0

Nach 8 Tagen Immunserum.

Teile des Serums + 0,1 Meerschweinchenkomplement	0,05	0,01	0,005	0,001
C_5	komplet	deutlich	Hauch	0
C_6	sehr deutlich		Spur	Hauch
C_7		deutlich	Spürchen	Hauch
C_8		deutlich	Spürchen	0
C_9		deutlich	Hauch	0

Kontrollen = 0

Der Titer war demnach gestiegen:

bei $C_5 = 0{,}005$ der 5% Aufschwemmung um das 5fache,
„ $C_6 = 0{,}0025$ „ „ „ um das 5fache,
„ $C_7 = 0{,}002$ „ „ „ um ein geringes,
„ $C_8 = 0{,}0005$ „ „ „ um ein geringes,
„ $C_9 = 0{,}0001$ „ „ „ um nichts.

In diesem Fall hatten also die verabreichten Dosen bei den ersten beiden Kaninchen einen deutlichen, bei den darauf folgenden beiden einen sehr schwachen und bei dem letzten gar keinen Erfolg mehr gehabt.

Es liegt also hiernach ungefähr die Grenze, bei welcher noch Antikörperbildung auszulösen ist, zwischen 0,002 und 0,0005 der 5% Ziegenblutlösung, das heisst wenn wir die Zahl der Ziegenblutkörperchen als rund 9 Millionen im Kubikmillimeter annehmen, (vergl. Hermann Lehrbuch d. Physiologie und Salomonsen

und Madsen Annales. de l'Inst. Pasteur 1898.) so genügen 300 000—900 000 rote Blutkörperchen, um einen immunisatorischen Ausschlag zu erzielen oder der $^1/_{\text{million}}$ste Teil der von Morgenroth[11]) empfohlenen Immunisierungsdosis.

Nur beiläufig sei hier folgendes bemerkt:

Die Reaktion auf die Injektion roter Blutkörperchen eines bestimmten Tieres ist bekanntermassen eine spezifische, doch kommt bisweilen auch ein Uebergreifen auf eine andere Blutart vor, z. B. löst das Serum eines mit Hammelblut vorbehandelten Kaninchens auch Ochsenblutkörperchen in allerdings geringerem Grade. Bei Immunisierung mit den hier gefundenen kleinen Mengen war anzunehmen, dass derartige Verhältnisse ausgeschaltet werden könnten und bei den von mir nach dieser Richtung hin angestellten Versuchen mit Meerschweinchen-, Hunde-, Tauben- und Katzenblut mit den für Ziegenblut lytischen Seris trat keine Spur von Uebergreifen ein.

Bei den oben besprochenen Versuchen war der Titer wenn auch recht deutlich, so doch immerhin nicht derartig hochgradig gestiegen, dass wir uns nicht hätten fragen sollen, ob der von uns gewählte Injektionsmodus auch der günstigste sei.

II. Immunisierung mit kleinen mehrmaligen intravenösen Dosen.

Ich versuchte daher zunächst zu ergründen, ob ein Unterschied sich konstatieren lasse, wenn statt einer

[11]) Methodik der Hämolysinuntersuchung aus: Gesammelte Arbeiten d. Immunitätsforschung, herausgegeb. v. P. Ehrlich 1904.

einmaligen etwas erheblicheren Dosis mehrere kleine Vaccinierungen an einigen auf einander folgenden Tagen gemacht wurden. Als Vergleich dienten die 4 Kaninchen, deren jedes 0,02 ccm der 5 % Ziegenblutaufschwemmung erhalten hatte.

2 Kaninchen C_6 und C_7 bekamen an 4 auf einander folgenden Tagen 0,005 ccm der bekannten Aufschwemmung.

Lösende Kraft der Normalsera.

Teile des Serums + 0,1 Meerschweinkomplement	0,05	0,01	0,005
C_6	komplet	Hauch	0
C_7	Spur	0	0

Kontrollen = 0

Immunserum 7 Tage nach der letzten Injektion.

Teile des Serums + 0,1 Meerschweinkomplement	0,05	0,01	0,005	0,001	0,0005
C_6	komplet	fast komplet	sehr deutlich	Hauch	0
C_7	komplet	fast komplet	Spur	0	0

Kontrollen = 0

Die Sera von C_6 und C_7 hatten eine cirka 10 mal so hohe Lösungskraft erreicht, wonach also der Titer durchschnittlich bei dieser Art der Einverleibung nicht stärker erhöht wird, als bei einmaliger Injektion der entsprechenden Blutmenge.

Damit war aber noch nicht die Möglichkeit ausgeschlossen, dass ein einmal immunisiert gewesenes Tier, bei welchem alle aktiven Substanzen aus dem Serum nachweislich wieder verschwunden waren, durch eine kleinere Vaccindosis auf den früheren Lösungswert seines Serums gebracht werden könnte oder überhaupt empfindlicher bei einer zweiten Injektion reagiere, ein Verhalten, das ein Licht hätte werfen können auf die bekannte Tatsache, dass eine Erkrankung oft zum zweitenmale schneller überwunden wird, selbst wenn gar keine Antikörper mehr im Blute vorhanden waren.

Diese Voraussetzung bestätigte sich aber nicht.

Meine drei diesbezüglichen Versuche wurden in folgender Weise angestellt:

Bei C_{28} und C_{30} werden 1 Monat nach der Injektion von 0,02 ccm der 5 % Ziegenblutaufschwemmung die Titer bestimmt. Dieselben waren auf die ursprüngliche Norm zurückgegangen. (Vergl. Versuch II, Tabelle I.) Beide Kaninchen bekommen darauf 0,01 der 5 % Aufschwemmung intravenös.

Nach 1 Woche ergab sich:

Teile des Serums + 0,1 M. K.	0,05	0,005	0,001
C_{28}	komplet	deutlich	Spur bis 0
C_{30}	deutlich	Hauch	0

Die lösende Kraft war gestiegen bei C_{28} und C_{30} um etwa das doppelte, während nach der Injektion vor

einem Monat sich das 10- und 20 fache gegenüber der Norm ergeben hatte.

Ein drittes Tier C_{32} zeigte folgendes Verhalten:

Normalserum vor jeder Injektion.

Menge des Serums + 0,1 M. K	0,1	0,05	0,01	0,005	0,001
C_{32}	komplet	fast komplet	deutlich	Spur	0

Kontrollen = 0

Es wird dem Kaninchen darauf 0,005 der 5 % Aufschwemmung intravenös injicirt.

Immunserum 7 Tage nach der Injektion.

Menge des Serums + 0,1 M. K.	0,05	0,01	0,005	0,001	0,0005
C_{32}	komplet	fast komplet	deutlich	Spur	0

Kontrollen = 0

Nach 1 Monat wird das Serum abermals geprüft:

Menge des Serums + 0,1 M. K.	0,05	0,01	0,005
C_{32}	sehr deutlich	Spur	fast 0

Kontrollen = 0

Der Titer war also unter den ursprünglichen Normalwert gegangen. Jetzt erhält C_{32} an 3 aufeinander folgenden Tagen je 0,005 der bekannten Aufschwemmung intravenös.

Zweites Immunserum:

Menge des Serums + 0,1 M. K.	0,05	0,01	0,005	0,001
	komplet	Spur	Hauch	0

Kontrollen = 0

Diese Ergebnisse lehrten also erstens, dass die aktiven Substanzen, welche durch derartig kleine Blutmengen hervorgerufen werden, in unverhältnismässig kurzer Zeit wieder schwinden, in einem von mir beobachteten Falle war dieser Verlust schon nach $^1/_2$ Monat eingetreten; zweitens aber, dass der verschwundene Titer weder durch Dosen, die unter der ursprünglich immunisierenden liegen, noch auch durch solche, welche das 3fache Multiplum derselben darstellen, wieder zur früher erreichten Höhe gebracht werden kann.

Die wahrscheinlichste Erklärung für dieses Verhalten ist folgende: Durch die im Organismus bei der Injektion von Blutkörperchen entstandenen Amboceptoren wird eine Antiimmunkörperbildung angeregt, eine Anschauung, welche R. Pfeiffer[12]) in seinem in Brüssel gehaltenen Vortrage geltend macht. Er führt das schnelle Verschwinden und den Wechsel des bakteriolytischen Titers bei mit Choleravibrionen vorbehandelten Ziegen auf diese Ursache zurück, und auch in unserem Falle liesse sich das Sinken der Hämolyse bei C_{32} unter die ursprüngliche Norm sehr gut von diesem Gesichtspunkte

[12]) Compte Rendue d. XIII. Congres d'Hygiène. II. Bakteriologie und: Zentralblatt f. Bakteriol. Bd. 35, 1904. No. 7/9.

aus verstehen. Wir hätten uns dann weiterhin nach dieser Theorie vorzustellen, dass auch nach neuer Injektion die Vermehrung aktiver Substanzen deshalb so gering blieb, weil die im Körper vorhandenen Antiamboceptoren die neugebildeten Immunkörper grösstenteils wieder vernichteten.

Der Gegensatz in welchem unsere Versuche zu den Erfahrungen Coles[5]) und von Dungern's[13]) stehen, welch' letzteren Autoren es gelang, das Serum eines früher immunisiert gewesenen Tieres mit kleineren Dosen wieder auf den höchsten seinerzeit erreichten Wert zu treiben, nachdem alle aktiven Substanzen aus dem Blute wieder verschwunden waren, wäre erstens erklärlich durch die Annahme, dass Typhusbazillen und Majaplasma anders in dieser Beziehung wirken als rote Blutkörperchen, dann aber auch aus den Unterschieden in der Dosis bei der ersten Impfung, wo diese beiden Forscher verhältnismässig grosse Mengen ihren Tieren verabreicht hatten.

III. Immunisierung mit kleinen subcutanen Dosen.

Der Vollständigkeit halber führe ich hier noch einige Versuche an, welche das Verhältnis der subcutanen zu den intravenösen Injektionen klar legen, wobei von vornherein wahrscheinlich war, dass diese Applikationsarten sich in gleicher Weise bei Behandlung mit Erythrocyten in Bezug auf Antikörperbildung verhalten würden, wie es bei Verwendung von Choleravibrionen von Mertens[3]) schon nachgewiesen war.

[13]) Deutsche med. Wochenschrift 1901.

Ich injicierte 3 Kaninchen folgende Mengen subcutan:

C_{35} = 1900 gr. 2,0 ccm der 5 % Ziegenblutaufschwemmung pro kg Tier.

C_{36} = 1900 gr. 0,2 ccm der 5 % Ziegenblutaufschwemmung pro kg Tier.

C_{37} = 1900 gr. 0,02 ccm der 5 % Ziegenblutaufschwemmung pro kg Tier.

Titer der Normalsera.

Menge des Serums + 0,1 M. K.	0,05	0,01	0,005
C_{35}	fast komplet	deutlich	0
C_{36}	fast komplet	deutlich	0
C_{37}	fast komplet	deutlich	0

Immunserum nach 8 Tagen.

Menge des Serums + 0,1 M. K.	0,005	0,001
C_{35}	fast komplet	deutlich
C_{36}	Spur	0
C_{37}	deutlich	Spur

Der Titer war gestiegen bei C_{35} um das 10 fache,
bei C_{36} um ein geringes,
bei C_{37} um das doppelte.

Vergleichen wir diese Zahlen mit denen bei intravenöser Injektion erhaltenen, wobei sogar jedesmal nur die Hälfte der hier subcutan verabreichten Dosis injiciert worden war, so übertrifft der Titer der ersteren Vaccinierungsart den der zweiten um das doppelte, 248- und 10 fache.

Die subcutane Injektion roter Blutkörperchen steht demnach hinter der intravenösen weit zurück, womit unsere vorher ausgesprochene Vermutung vollkommen bestätigt ist.

Der Grund hierfür ist wohl mit R. Pfeiffer darin zu suchen, dass bei der langsamen Resorption die freien Amboceptoren des Blutes die injicierten Elemente besser absättigen können, wodurch die Bindung an die specifischen Zellreceptoren grösstenteils verhindert wird.

Immunisierungsversuche mit kleinen Dosen Menschenblutes, Meerschweinchenblutes und Ziegenserums.

Wenn es uns gelungen war, mit $^1/_{1000}$ ccm der 5 % Ziegenblutaufschwemmung beim Kaninchen noch einen Effekt zu erzielen, so war damit noch nicht gesagt, dass auch auf andere Blutarten diese Tatsache zu übertragen sei.

Sachs konnte in der oben citierten Arbeit mit $^1/_{10}$ ccm der konzentrierten Ochsenblutaufschwemmung d. h. mit einer immerhin 2000mal grösseren, als der von uns angewandten Menge, eine deutliche Reaktion beim Kaninchen erzeugen, ohne kleinere Dosen versucht zu haben.

Von ganz besonderem Interesse war es die Wirkung geringer Dosen Menschenblutes auf die Immunkörper-

produktion zu konstatieren. Ich verwandte auch für diese Versuche zunächst Kaninchen, weil bei Erzeugung von Praecipitinen gegen Menschenblut gerade Kaninchen sehr kräftig wirkende Sera liefern, und Ehrlich und Morgenroth auch stark hämolytische Sera durch Behandlung von Kaninchen mit Menschenblut gewonnen hatten. Die Versuche wurden ganz analog den früheren von mir beschriebenen angestellt mit 5 % iger Menschenblutaufschwemmung. Als Komplement wurden Meerschweinchen-, Kaninchen-, Menschen-, Hunde-, Ziegen- und Taubenserum verwandt.

Weder Dosen von 0,1 noch von 2,0 der 5 % Aufschwemmung noch selbst 1 ccm reinen gewaschenen Menschenblutes waren aber im Stande, eine deutliche Hämolysinbildung beim Kaninchen hervorzurufen.

Auch bei der Morgenroth'schen Versuchsanordnung[14]) wobei Antikomplemente, welche eventuell die Ursache für diesen negativen Ausfall hätten sein können, ausgeschaltet wurden, glückte es nicht, einen Effekt zu erzielen.

[Man centrifugiert dabei die mit dem Immunserum versetzten Blutkörperchen ab, nachdem sie den Amboceptor gebunden haben, giesst die klare Flüssigkeit fort und versetzt dann die von neuem mit Kochsalzlösung aufgeschwemmten Erythrocyten mit dem Komplement.]

Der Versuch, Tauben mittels kleiner Dosen Menschenblutes zu immunisieren, schlug gleichfalls fehl, nur einmal gewann das Serum eines mit einer be-

[14]) Ueber Erzeugung hämolytischer Amboceptoren durch Seruminjektion. Münchner med. Wochenschr. 1902 No. 25.

deutenderen Menge Menschenblut vorbehandelten Tieres geringe agglutinierende Eigenschaften.

Ebensowenig glückte es bei Behandlung von Kaninchen mit kleinen Dosen Meerschweinchenblutes, — derartige Experimente wurden im hiesigen Institute von Dr. Friedberger und Dr. Moreschi ausgeführt — positive Resultate zu erzielen.

Auch auf Erzeugung von Präcipitinen dehnte ich meine Versuche aus, wobei eine 5 % Ziegenserumlösung in abnehmenden Dosen von 1,0. 0,1 u. s. w. Kaninchen injiciert wurde, ohne dass es mir gelang, Niederschläge mit derartig gewonnenen Seris hervorzurufen.

Nach Angaben von Obermeyer und Pick[15]) genügt 0,02 gr Eiweiss und nach Schur[16]) sogar 0,004 gr Eiweiss, um Präcipitine zu erzeugen, wonach 1 ccm der 5 % Serumlösung allerdings zu geringe Mengen Eiweiss enthalten würde, um einen Ausschlag zu geben.

Die ganze Frage der kleinen Dosen ist von um so grösserer Bedeutung, als die hier gemachten Angaben eventuell für einen spezifischen Blutnachweis durch vitale Reaktion hätten verwandt werden können.

In der neuesten Zeit ist der vom gerichtlich medicinischen Standpunkte ja so wichtige Nachweis durch die grundlegenden Arbeiten von Bordet[17]) und

[15]) Biologisch-chemische Studie über das Eiklar. Wiener klin. Rundschau 1902.

[16]) Vergl. Kraus: Ueber Präcipitine. Handb. der pathogen. Mikroorg. 1904.

[17]) Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges

Tchistowitch[18]) angebahnt, von Deutsch[19]), Nolf[20]), Uhlenhut[21]), Wassermann und Schütze[22]) geführt und durch die Arbeiten vieler Forscher in den allerletzten Jahren immer fester begründet und ausgebaut worden.

Auf deren Einzelheiten an dieser Stelle einzugehen, würde uns zu weit führen, ich will hier nur Einiges uns speziell interessierende hervorheben und verweise im übrigen auf die Arbeit von Kraus[16]), in welcher sich auch eine eingehende Litteraturangabe findet.

Die spezifische hämolytische Kraft des Serums hat allein Deutsch zur Diagnose von verschiedenen Blutarten herangezogen, indem er den betreffenden Blutstropfen aufschwemmt und an den noch intakten Blutkörperchen Hämolyse mittels der entsprechenden Immunsera zu erzielen sucht.

Die auf meine Versuche zu gründende Methode hätte den Vorteil gehabt, ebenso wie der Präcipitinnachweis unabhängig zu sein von der Intaktheit der Erythrocyten, da bekanntermassen auch mit lackfarben ge-

par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné. Ann. de l'Inst. Pasteur 1898 T. 12.

[18]) Études sur l' immunisation contre le sérum d'anguille. Ann. de l'Inst. Pasteur 1899.

[19]) Forensische Serumdiagnose des Blutes. Centralbl. für Bakteriol. I. Abth. Bd. 29.

[20]) Contribution à l'étude des sérums antihematiques. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1900.

[21]) Eine Methode zur Unterscheidung der verschiedenen (Blutarten, insbesondere zum differenzialdiagnostischen Nachweis des Menschenblutes. Deutsch. med. Wochenschr. 1901.)

[22]) Berliner klinische Wochenschr. 1901. No. 7.

machtem Blute Hämolysine sich hervorrufen lassen. Allerdings wäre die hier vorgeschlagene Methode gegenüber der bisher üblichen sehr umständlich, doch wäre die Spezifizität der Reaktion voraussichtlich, wie vorher schon erwähnt, vollständig gewahrt, und dann ist es stets von Vorteil, bei einer so wichtigen Frage, die eventuell über Tod und Leben entscheiden kann, nicht nur auf einen Weg zur Beantwortung derselben angewiesen zu sein.

Leider gelang es eben nicht, bisher ein auf Menschenblut ebenso empfindliches Tier zu finden, wie es das Kaninchen für Ziegenblut ist; denn ein Tropfen Blut entspricht doch durchschnittlich einem ccm der 5 % Aufschwemmung, mit welcher Menge ein deutlicher, konstanter Effekt zum mindesten erzielt werden müsste. Immerhin möchte ich die Hoffnung nicht aufgeben, dass es noch glücken wird, ein derartiges Tier zu finden; wir behalten uns weitere Untersuchungen in dieser Richtung vor.

Da die diesbezüglichen Versuche mit Menschenblut negativ ausgefallen sind, so unterliess ich die spezielleren Prüfungen mit getrocknetem Blute, konstatierte aber, dass flüssiges Ziegenblut, 3—4 Wochen aufgehoben, genau den gleichen Erfolg bei der Immunisierung hatte, wie frisch entnommenes.

Interessant erschien es mir dann ferner, das Verhalten von Blutlösungen höheren Temperaturen gegenüber zu prüfen, einmal weil die Frage ein rein praktisches Interesse gewinnen könnte, wenn es sich darum handelt, stark erhitzt gewesenes flüssiges Blut (z. B. nach einem Brande) auf seine Herkunft hin zu prüfen, dann aber

auch, weil ich daraus einen Schluss auf die Natur der Antigene gewinnen zu können glaubte. Wir kommen damit zum zweiten Teile der Arbeit.

II. Wirken feucht erhitzte Erythrocyten noch immunisatorisch?

Der Nachweis von Dungerns[23]), dass diejenigen Elemente der roten Blutkörperchen, welche den Amboceptor verankern, auch Hämolysinproduktion hervorriefen, und die Beobachtung von Eisenberg und Volk[24]) dass Bakterien auf 120 ° erhitzt noch Agglutininamboceptoren zu binden vermögen, machten es wahrscheinlich, dass Antikörper mit derartig erhitzten Bakterien und eventuell mit in gleicher Weise behandelten Blutkörperchen noch auslösbar seien. In der Litteratur lagen nach dieser Richtung in der Tat manche Beobachtungen vor.

Roux und Chamberland[25]) erhitzten Oedembazillen auf 105—110 ° und konnten mittels solcher Kulturen ihre Versuchstiere gegen Oedeminfektion schützen. Gamaleïa[26]) erzeugte mit einer auf 120 ° erhitzten Cholerakultur noch spezifische Antikörper, wogegen Metschnikoff[27]) mit derart vorbehandelten Vibrionen für Kaninchen keine Schutzstoffe erzielte, wohl

---

[23]) Zur Immunitätslehre. Münch. med. Wochenschr. 1901. No. 20 u. 28.

[24]) Untersuchungen über die Agglutination. Zeitschr. f. Hygiene 1902. Bd. 34.

[25]) Vaccination charbonneuse des lapins. Ann. de l'Inst. Pasteur 1887.

[26]) Recherches experimentales sur le poison de cholera. Archiv. d. Med. experiment. 1892.

[27]) Recherches sur Cholera. Ann. de l'Inst. Pasteur 1899.

aber für Meerschweinchen. Obermeyer und Pick[15]) immunisierten mit gekochtem Eiweiss. Die vor kurzem erschienenen Löfflerschen[28]) Untersuchungen stellen fest, dass trocken auf 150 ° erhitzte Bakterien sich noch zur Vaccinierung verwenden lassen und dass auch mit derartig trocken erhitzten Blutkörperchen sich noch Präcipitine (?) erzeugen lassen.

Stets wurde bei diesen Versuchen, wie auch bei den vorher mit Bakterien angeführten, eine erheblich geringere Wirkung der erhitzten Stoffe gegenüber normalen bezüglich des immunisatorischen Erfolges bei gleich grossen Dosen konstatiert.

Die einzigen Angaben über stärker erhitzte Blutaufschwemmungen fand ich bei Dubois[29]), der gewaschenes Hühnerblut auf 115 ° $^1/_4$ Stunde lang erhitzte, und Kaninchen intravenös injicierte.

Er stellte dabei fest, dass keine Hämolysine, sondern nur Agglutinine in dem Serum dieser Tiere auftraten, und wollte diese Methode benutzen, um die Agglutinine von den Hämolysinen zu trennen. Bertarelli[30]) prüfte die Resultate Dubois nach und konstatierte, dass bei Dosen von ca. 2 ccm des in der angegebenen Weise erhitzten Hühnerblutes fast nur Agglutinine im Serum der Kaninchen erschienen, applizierte er hingegen grössere Blutmengen, so erhielt er auch Hämolysine von freilich viel geringerer Wirkung, als wie sie die mit nicht erhitztem Blute behandelten Kontroll-

[28]) Ueber ein neues Verfahren zur Gewinnung von Antikörpern. Deutsch med. Wochenschr. 1904. (Seite 1903).

[29]) Propriétés agglutinantes et sensibilisatrices des sérums Ann. de l'Inst. Pasteur 1902.

[30]) Centralblatt f. Bakteriol. Bd. 34 Referate.

tiere gaben. Dieselben Resultate fand er bei Einführung der auf 115 ° erhitzten Blutaufschwemmung in den Magen, und es glückte ihm auch durch Behandlung anderer Kaninchen, mit den so gewonnenen Seris Antihaemolysine und Antiagglutinine zu bekommen.

Bei meinen Versuchen erwärmte ich je 6 ccm einer gut gewaschenen 5 % Ziegenblutaufschwemmung auf:

1) 60 ° 2 Stunden. 2) 70 ° 2 Stunden und digerierte die Lösung 2 Tage im Brutschrank. 3) 100 ° 1 Stunde. 4) 120 ° $^1/_2$ Stunde. 5) 125 ° $^1/_2$ Stunde. 6) 150 ° $^1/_2$ Stunde.

Bei den ersten beiden mit 1 und 2 behandelten Kaninchen wurde ganz normale Antikörperbildung hervorgerufen, so dass ich diese Tabelle nicht mit anführe.

Die stärker erhitzten Aufschwemmungen hatten eine feste, braune Masse gebildet, die im Mörser ganz fein zerrieben und dann intravenös injiciert wurde.

Die Dosen wurden folgendermassen verteilt:

C_{49} erhält 6 ccm der 5 % gewaschenen Ziegenblutaufschwemmung.

C_{50} erhält 6 ccm der 5 % gewaschenen Ziegenblutaufschwemmung auf 100 ° 1 Stunde erhitzt.

C_{51} erhält 6 ccm der 5 % Aufschwemmung auf 120 ° $^1/_2$ Stunde erhitzt im Autoklaven.

C_{52} erhält 6 ccm der 5 % Aufschwemmung auf 125 ° $^1/_2$ Stunde erhitzt im Autoklaven.

C_{53} erhält 6 ccm der 5 % Aufschwemmung auf 150 ° $^1/_2$ Stunde erhitzt im Autoklaven.

Hämolytische Kraft der Normalsera.

Teile des Serums + 0,1 M. K.	0,05	0,01	0,005
C_{49}	fast komplet	Spur	0
C_{50}	deutlich	Hauch	0
O_{51}	deutlich	Spur	0
C_{52}	fast komplet	Spur	0
C_{53}	deutlich	Spur	0

Kontrollen = 0

8 Tage nach der Injektion hämolytische Kraft der Immunsera.

Menge des Serums + 0,1 M. K.	0,05	0,01	0,005	0,001	0,0005
C_{49}	fast komplet	fast komplet	fast komplet	deutlich bis Spur	
C_{50}	fast komplet	sehr deutlich	sehr deutlich	deutlich bis Spur	
C_{51}	fast komplet	fast komplet	sehr deutlich	Spur	
C_{52}	komplet	komplet	fast komplet	sehr deutlich	deutlich
C_{53}	deutlich	Spur	0	0	0

Kontrollen = 0

Aus diesen Tabellen ergeben sich folgende Schlüsse:

Die auf 150 ° erhitzten Erythrocyten haben ihre immunisierende Fähigkeit völlig eingebüsst.

Die auf 100 °, auf 120 ° und 125 ° erhitzten roten Blutkörperchen haben keine merkliche Abschwächung in ihren die Antikörperbildung auslösenden Molekularkomplexen erfahren, im Gegensatz zu den Versuchen Dubois's und Bertarelli's, bei denen das auf 115° erwärmte Taubenblut nur noch ganz minimale Hämolysinproduktion anzuregen im Stande war. Eine Verstärkung der Agglutinationswirkung bei den mittels der erhitzten Blutlösungen gewonnenen Seris war bei meinen Versuchen nicht zu bemerken.

Das abweichende Verhalten unseres Ziegenblutes von dem Hühnerblute bei diesen Temperaturen ist deshalb von grossem Interesse, weil daraus folgt, dass die, die Hämolysinproduktion anregenden Antigene je nach der Blutart, der sie angehören, sich physikalischen Einflüssen gegenüber (wie es also besonders die Hitze darstellt) different verhalten.

Mehr aus diesen Versuchen auf die Natur der Antigene schliessen zu wollen, halte ich nicht für angebracht.

Abschnitt III.

Die Wirkung von Aderlassen auf die Hämolysinproduktion.

Ich untersuchte dann weiterhin den Einfluss von Eingriffen, welche das Tier eventuell schädigen auf die Hämolysinproduktion und wählte Aderlässe für diese Experimente aus 2 Gründen. Einmal konnte ich eventuell dadurch einen Einblick in den therapeutischen

Nutzen des Aderlasses gewinnen, zweitens war zu erwarten, dass der Aderlass sehr geeignet sei Immunkörperproduktion zu beeinflussen, da derselbe bekanntermassen die blutbildenden Organe zur Neubildung anregt. Aus den Arbeiten von R. Pfeiffer und Marx[29]) wissen wir, dass Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark als die Bildungsstätte der bakteriolytischen Substanzen anzusehen sind. Ob allerdings diese Organe die Hämolysinproduktion gleichfalls besorgen, ist bisher noch nicht ganz sicher erwiesen. Die Milz beteiligt sich nach Jakuschewitz[30]) nicht daran. Levaditi[31]) betrachtet mit Metschnikoff die Makrophagen als Ursprungsstätte dieser Körper, und nach Donath und Landsteiner[32]) sind die lymphatischen Organe wahrscheinlich mit bei der Hämolysinbildung tätig.

Meines Wissens ist der Einfluss des Aderlasses auf die Intensität der Hämolysinproduktion bisher überhaupt noch nicht geprüft worden. Ebensowenig existieren in der Litteratur genauere Angaben über die Wirkung des Aderlasses auf andere Antikörperbildung. Nur eine diesbezügliche Angabe habe ich gefunden, und zwar in R. Pfeiffers[12]) in Brüssel gehaltenen Vortrage, worin er sagt: „Auffallend begünstigt wurde die Immunkörper-

---

[29]) Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe. Zeitschr. für Hygiene, Bd. 27, 1898.

[30]) Hämolyse bei entmilzten Tieren. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 47.

[31]) Sur les Hämolysines cellulaires. Ann. de. l'Inst. Pasteur 1903.

[32]) Ueber hämolytische Sera und Entstehung der Lysine. Zeitschr. f. Hygiene, 1903, Bd. 43.

produktion erstens durch kleine Aderlässe und zweitens durch einmalige Verabreichung von zwar berauschend aber noch nicht hochtoxisch wirkenden Alkoholdosen". Es beziehen sich diese ersteren Worte auf einige von Pfeiffers Schüler Friedberger im hiesigen Institut angestellte, nicht veröffentlichte Versuche, in welchen er die Wirkung von Aderlässen auf die Bakteriolysinerzeugung geprüft hatte. Er fand dass Blutentziehungen günstig auf die Titererhöhung einwirkten. Anm. [1])

[1]) Anmerkung: Von sonstigen Angaben fand ich bei Klemperer[33]). Versuche mit Aderlässen, welcher seine Tiere ausserdem noch durch Hunger und Morphiuminjektionen schwächte und dann per os mit Cholera infizierte. Er versuchte bei derart behandelten Tieren die antitoxische Kraft der Sera zu bestimmen, zog selbst aber keine Schlüsse aus dem Verhalten der betreffender Tiere in Bezug auf die Aderlassfrage und auch ich bin nicht im Stande aus seinen Versuchen weiteres zu folgern, da die Versuche ganz unrein sind, mit anzulänglichen Methoden angestellt wurden und von ganz anderen Gesichtspunkten ausgingen, als dass sie für uns in Betracht kämen.

Auch die Angaben von Salomonsen und Madsen[35]), dass nach Aderlässen eine Reproduktion von Antitoxinen bei vorher immunisiert gewesenen Tieren stattfinde, haben kaum für unsere Frage ein Interesse bei der Art, wie diese Autoren ihre Versuche anstellten. Bei einem Pferde, dessen Serum pro ccm 120 HJ. gegen Diphtherie besass, sank dieser Titer nach einem Aderlass von 7 Litern auf 85 HJ. und stieg dann wieder auf 100 HJ. Dasselbe Verhalten zeigte eine Ziege, welcher sie fast alles Blut entzogen und durch dasjenige einer anderen Ziege ersetzten. Diese Versuche zeigen, dass nach Blutentziehung Neuproduktion antitoxischer Substanzen stattfindet, sie zeigen aber nicht, ob die Blutentziehung einen günstigen oder ungünstigen Einfluss

[33]) Untersuchungen über Infektion und Immunität bei asiatischer Cholera. 1892.

[35]) Sur la réproduction de la substance antitoxique après des fortes saignés Ann. de l'Inst. Pasteur 1898.

Eigene Versuche.

Bei den von mir angestellten Versuchen verwandte ich zur Erzeugung von Hämolysinen die Injektion geringer Dosen Ziegenblutes, weil, wie ich a priori annehmen konnte, der durch einen kleinen Reiz erzielte Immunisierungs-Effekt durch jeden anderen Eingriff ernstlich beeinflusst werden musste, was sich dann in der Intensität der Hämolysinbildung aussprechen konnte.

---

ausübt auf die Stärke der Antitoxinproduktion normalen Tieren gegenüber, was für uns allein in Betracht käme.

Der Aderlass als solcher ist, wie aus der Litteratur hervorgeht, öfter experimentell auf seine physiologische Wirkung geprüft worden. Ein Teil der Autoren will seinen Einfluss allein durch die nach der Blutentziehung eintretenden chemisch physikalischen Veränderungen im Organismus erklären wie z. B. Bauer[36]), Popiel[37]), Roux[38]), Robin[39]), welche daher die Stoffwechselveränderungen nach Aderlass zu erforschen suchten, andere, wie Maregliano[40]), Bacunin und Boccardi[41]), Zschocke[42]), Gärtner[43]) prüften seinen Einfluss auf Tiere, welche sie künstlich infizierten, und zogen ihre Schlüsse daraus, ob die derart geschädigten Tiere die Infektion besser überstanden

---

[36]) Ueber den Einfluss der Aderlässe auf den ausgeschiedenen Stickstoff und Phosphatgehalt bei hungernden Kaninchen. (Fortschritte der gesamten Medizin 1894).

[37]) Roux: Einfluss des Aderlasses auf den Blutkreislauf. Zentralbl. f. Physiol. 1898.

[38]) Robin: Einfluss des Aderlasses auf den Blutkreislauf. Sammlungsbericht der Pariser medizin. Gesellschaft 1898. Citiert nach Deutsch. med. Wochenschr. 1898.

[40]) Zentralblatt f. med. Wissenschaft, Bd. 47.

[41]) Riform. med. 1891. Citiert nach Baumgartens Jahresbericht.

[42]) Verleiht der Aderlass Schutz gegen Infektionskrankheiten? Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 25.

[43]) Ein Beitrag zur Aufklärung des Wesens der sogenannten Prädisposition durch Impfversuche mit Staphylococcen. Zieglers Beiträge Bd. 9.

Auch Friedberger[34]) hatte seinerzeit bei seinen Versuchen mit Alkohol einen Infektionsmodus mit geringen Mengen Choleravibrionen gewählt, und dabei hatten sich recht bedeutende Unterschiede in der Bakteriolysinbildung zwischen den mit Alkohol vorbehandelten Tieren und den Kontrolltieren ergeben, so dass ich hier auf ähnliche Erfolge rechnen konnte.

Die Anordnung der Versuche war im grossen und ganzen dieselbe, wie sie früher beschrieben ist. Ich bestimmte auch hier nicht nur die einfach komplet lösende Dosis, sondern zog bei den Vergleichen auch geringere Lösungsgrade in Betracht, bemühte mich aber bei den zahlenmässigen Angaben möglichst die mehr kompleten Lösungsgrade zu vergleichen.

Die Versuchstiere, es waren wiederum Kaninchen, wurden unter möglichst gleichen Bedingungen gehalten, möglichst von gleichem Gewicht gewählt, gleich ernährt und stets am gleichen Tage mit den entsprechenden Blutmengen geimpft. Natürlich dürfen nur die jedesmaligen Kaninchen einer Versuchsreihe mit einander verglichen werden, nicht aber mit denjenigen anderer Versuche, weil aus den in solchem Falle veränderten

---

oder nicht, ohne auf die eventuellen Gründe, warum in einem Falle die Aderlasstiere leichter, im anderen Falle schwerer der Infektion erlagen, näher einzugehen.

Weiter diese Arbeiten hier auszuführen würde zu weit gehen. Ich wollte nur zeigen, das der Wert des Aderlasses bisher fast nur von der rein physikalischen Seite betrachtet wurde.

---

[34]) Ueber die Intensität der Choleraamboceptoren beim Kaninchen unter dem Einflusse der Alkoholisierung und der Mischimpfung. Berlin. klin. Wochenschr 1904, No. 10.

Bedingungen unberechenbare Unterschiede entstehen können.

Die Aderlässe wurden aus der Carottis gemacht, und die Kontrollentziehungen zur Bestimmung der Normalsera vor der Impfung aus der Ohrvene entnommen. Dieselben betrugen meistens 2 ccm, um die Versuchsresultate nicht etwa schädlich zu beeinflussen, worauf die Ohrwunde mit Eisenchloridwatte bedeckt, an jeder Nachblutung verhindert wurde. Sind die Kontrollentziehungen grösser als 2 ccm gewesen, so ist das jedesmal extra vermerkt worden.

Ich lasse hier den grössten Teil der Versuchsreihen in extenso folgen, um jedermann Einsicht in die tatsächlichen Verhältnisse zu geben.

Versuch I.

Den 8. IX. Vor dem Versuch werden K_1 K_2 5 ccm Blut, K_3 und K_4 2 ccm aus der Ohrvene entnommen.

Den 8. IX. K_1 = 1700 gr. Aderlass von 18 ccm. Darnach d. 9. IX. Injektion von 0,005 der 5 % gewaschenen Ziegenblutaufschwemmung intravenös pro kg Tier.

K_2 = 1700 gr. d. 9. IX. Injektion von 0,005 ccm der gleichen Aufschwemmung pro kg Tier.

Den 8. IX. K_3 = 1300 gr. Entnahme von 15 ccm Blut aus der Carottis. Darnach d. 9 IX. Injektion von 0,005 der bekannten Aufschwemmung pro kg Tier.

K_4 = 1300 gr d. 9. IX. Injektion von 0,005 ccm der 5 % Ziegenblutaufschwemmung pro kg Tier.

Die gewonnenen Sera werden inaktiviert und mit

1 ccm der 5 % Ziegenblutaufschwemmung in entsprechenden Dosen versetzt, dann Meerschweinchen-Komplement hinzugefügt. Alle Röhrchen werden auf das gleiche Volumen mit 0,85 % Kochsalzlösung aufgefüllt.

Lösende Kraft des Normalserums.

Teile des Serums + 0,1 Meerschweinchenkomplement	0,1	0,05	0,01	0,005	0,002
K_1	komplet	fast komplet	deutlich	0	0
K_2	komplet	deutlich	Hauch	0	0
K_3	deutlich	Hauch	0	0	0
K_4	komplet	fast komplet	deutlich	Spur	0

Komplementkontrolle = 0
Inaktivierungskontrolle = 0
Kochsalzkontrolle = 0

Nach 8 Tagen, den 15. wurde den Kaninchen Blut entnommen und das Serum inaktiviert.

Teile des Serums + 0,1 Meerschweinchenkomplement	0,05	0,01	0,005	0,001	0,0005
K_1	komplet	fast komplet	Spur	Hauch	0 bis Hauch
K_2	komplet	komplet	fast komplet	deutlich	Spur
K_3	komplet	fast komplet	deutlich	Spur	0
K_4	komplet	fast komplet	deutlich	Hauch	0

Meerschweinkomplementkontrolle = 0
Inaktivierungskontrolle = 0

Gegenüber der Norm war die Lösungskraft gestiegen:

Bei K_1 um das 5 fache
„ K_2 „ „ 50 „
„ K_3 „ „ 50 „
„ K_4 „ „ 3 „

Die absolute Lösungskraft der Immunsera der Aderlasstiere verglichen mit der der Kontrolltiere ergibt:

K_1 5 mal geringer als K_2
K_3 etwas stärker als K_4.

Versuch II, d. 22. IX:

K_5 1650 gr erhält 0,01 pro kg Tier der 5 % Aufschwemmung intravenös.

K_6 1600 gr erhält 0,01 pro kg Tier der 5 % Aufschwemmung intravenös.

d. 23. IX. K_6 12 ccm Blut aus der Carottis entzogen

Bestimmung der normalen Lösungskraft.

Teile des Serums + 0,1 Meerschweinchenkomplement.	0,05	0,01	0,005
K_5	sehr deutlich	Hauch	0 — Hauch
K_6	fast komplet	deutlich	0 — Hauch

Kontrollen negativ.

d 30. IX. Bestimmung der Immunsera.

Teile des Serums + 0,1 Meerschweinchenkomplement	0,05	0,01	0,005	0,001	0,0005
K_5	fast komplet	deutlich	deutlich	0	0
K_6	komplet	sehr deutlich	∧ deutlich	Spur	0

Kontrollen = 0

Der Norm gegenüber war der Lösungswert gestiegen bei K_5 um das 3 fache, bei K_6 um das ca. 3 fache.

Die absolute Lösungskraft ist bei K_6 ca 2 mal so stark wie bei K_5.

Versuch III, d. 7. X:

K_7 1300 gr Injektion von 0,005 ccm bei 5% Ziegenblutaufschwemmung d. 7. X. pro kg Tier.

K_8 1300 gr Injektion von 0,005 ccm bei 5% Ziegenblutaufschwemmung d. 7. X. pro kg Tier.

Normalserum vor der Injektion.

Teile des Serums + 0,1 Meerschweinchen komplement	0,05	0,01	0,005
K_7	sehr deutlich	Spur	0
K_8	deutlich	Spur	0

Kontrollen alle = 0

d. 8. X. K_8 Aderlass v. 13 ccm.

K_7 u. K_8 erhalten die gleich. Dosis wie d. 7. X.

9. X. K_7 u. K_8 erhalten die gleiche Menge Blut intravenös wie d 7. X.

14. X. **Immunsera 8 Tage nach dem Aderlass.**

Teile des Serums + 0,1 Meerschweinchen komplement	0,05	0,01	0,005	0,001	0,0005	0,0001
K_7	komplet	Spur	Hauch	0	0	
K_8	komplet	komplet	fast komplet	deutlich	deutlich	0

Der Norm gegenüber war der Titer gestiegen:
bei K_7 um etwas
bei K_8 um das 100 fache.

Absolute Lösungskraft der Immunsera bei K_8 50 mal stärker als bei K_7.

Versuch IV. d. 9. I.

K_9 2400 gr erhält 0,25 einer 5 % Ziegenblutaufschwemmung.

K_{10} 2400 gr erhält 0,25 einer 5 % Ziegenblutaufschwemmung.

d. 10. I.

K_{10} 20 ccm Blut aus der Carottis entzogen.

K_9 u. K_{10} 0,5 ccm einer 5 % Ziegenblutaufschwemmung injiziert.

Titer des Normalserums.

Teile des Serums + 0,1 Meerschweinchenkomplment	0,05
K_9	0
K_{10}	0

Nach 8 Tagen Immunserum. 18. I.

Teile des Serums + 0,1 Meerschweinchen komplement	0,05	0,01	0,005	0,001	0,0005
K_9	komplet	komplet	komplet	deutl. bis Spur	0
K_{10}	komplet	komplet	komplet	deutlich	Spur

Der Norm gegenüber war der Titer um sehr viel gestiegen, da 0,05 Normalserum nicht löste, also bei K_9 um das 200 fache, bei K_{10} um das ca. 250 fache. Die absolute Lösungskraft war bei dem Aderlasstiere ca. 3 mal stärker als bei dem Kontrolltiere, ausserdem aber löste das Serum von K_{10} viel schneller.

Versuch V. 21. I.

K_{11} 1750 gr.

K_{12} 1800 gr.

K_{13} 1600 gr.

d. 21. I. erhalten alle 3 Tiere 0,01 pro kg Tier des 5 % Ziegenblutes,

Normalsera.

Teile des Serums + 0,1 Meerschw.-komplement	0,05	0,01	0,005
K_{11}	deutlich	Spur	0
K_{12}	sehr deutlich	deutlich	0
K_{13}	deutlich	Spur	0

Kontrollen = 0

22. I. K_{11} 14 ccm Blut aus der Carottis entzogen. K_{12} 10 ccm Blut aus der Carottis entzogen. Alle 3 Tiere erhalten 0,005 pro kg der 5 % Aufschwemmung.

23. I. K_{11-13} erhalten 0,0075 ccm des 5 % Ziegenblutes pro kg Tier.

d. 30. I. **Prüfung der Immunsera.**

Teile des Serums + 0,1 Meerschwein-komplement	0,05	0,005	0,001	0,0005
K_{11}	komplet	fast komplet	deutlich	0
K_{12}	komplet	komplet	sehr deutlich	deutlich Stärker als 0,001 K_{13}
K_{13}	komplet	fast kmpl. schwächer als K_{11}	Spur	0

Der Norm gegenüber war der Titer gestiegen bei K_{11} um das 50 fache, bei K_{12} um das 150 fache, bei K_{13} um das 20 fache.

Die absolute Lösungskraft der Aderlasstiere gegenüber dem Kontrolltier ist bei K_{11} etwas stärker, bei K_{12} 7 mal stärker } als bei K_{13}.

Versuch VI. d. 3. II.

K_{14} 2110 gr
K_{15} 2380 gr
K_{16} 1400 gr
K_{17} 1350 gr
K_{18} 1250 gr

alle Tiere bekommen 0,005 der 5 % Ziegenblutaufschwemmung intravenös pro kg Tier.

d. 5. II. K_{16} u. K_{17} 10 ccm Blut entnommen.

Alle 5 Tiere erhalten die gleiche Dosis wie d. 3. II.

d. 6. II. K_{15} 15 ccm Blut aus der Carottis entnommen.

Alle 5 Tiere erhalten die gleiche Dosis Ziegenblut wie d. 3. II.

d. 7. II. Alle 5 Tiere erhalten 0,005 pro kg Tier der bekannten Aufschwemmung.

Lösende Kraft der Normalsera.

Teile des Serums + 0,1 Meerschweinkomplement	0,05	0,01	0,005
K_{14}	komplet	Hauch	0
K_{15}	Spur	Hauch	0
K_{16}	Spur	0	0
K_{17}	komplet	Hauch	0
K_{18}	Spur	0	0

Kontrollen alle = 0

Nach 8 Tagen den 14. Lösungskraft der Immunsera.

Teile des Serums + 0,1 Meerschweinkomplement	0,05	0,01	0,005	0,001	0,0005
K_{14}	komplet	fast komplet	sehr deutlich	Spur	0
K_{15}	komplet	fast komplet	deutlich	Hauch	0
K_{16}	komplet	komplet	fast komplet	deutlich	Hauch
K_{17}	komplet	fast komplet	deutlich	Hauch	0
K_{18}	komplet	fast komplet	Spur	0	0

Der Norm gegenüber war die hämolytische Kraft gestiegen.

bei K_{14} um das 5—10 fache
„ K_{15} „ „ ca. 30 „
„ K_{16} „ „ „ 70 „
„ K_{17} „ „ „ 20 „
„ K_{18} „ „ 10 „

Die absoluten Lösungsverhältnisse stellen sich folgendermassen:

K_{14} zeigt etwas stärkere Lösung als das Aderlasstier K_{15}
K_{16} übertrifft das Kontrolltier K_{18} um das 5 fache
K_{14} „ „ „ „ „ „ 3 „

Aus dieser letzten Tabelle ergibt sich, dass bei K_{14}, dem Kontrolltiere für K_{15} der absolute Titer etwas höher ist als bei K_{15}. Worauf diese von dem Ver-

halten der übrigen Tiere abweichende Tatsache zurückzuführen war, konnte ich nicht mit Sicherheit ermitteln. Wahrscheinlich reagierte dieses Tier infolge individueller Schwankung normaler Weise sehr gut auf die kleinen Injektionen, wie es z. B. C_2 auf Seite 12 schon einmal gezeigt hat, wo 0.1 der 5 % Aufschwemmung den Titer um das 250 fache erhöhte und die absolute Lösungskraft des Immunserums von C_2 ganz erheblich die der anderen Immunsera überragte.

K_1 und K_2 geben ebenfalls ein anderes Resultat als die übrigen Tiere. K_1 wurden im ganzen 23 Ccm Blut entzogen und sein Immunserum löste schwächer als das von K_2. Vielleicht darf man aus diesem Versuche den Schluss ziehen, dass grössere Aderlässe die 1 % des Körpergewichtes überschreiten, nicht mehr günstig auf die Immunkörperproduktion einzuwirken brauchen.

Jedenfalls ist bei diesem Resultate auch der Umstand in Betracht zu ziehen, dass der Aderlass einen Tag vor der Injektion der Blutkörperchen gemacht wurde, woraus sich vielleicht auch der geringe Unterschied in der absoluten Lösungskraft der Sera K_3 und K_4 erklärt.

Wenden wir uns nun zu den Wirkungen, welche der Aderlass auf die übrigen Tiere gehabt hat, so vergleichen wir zuerst die absolute Lösungskraft der Aderlassimmunsera mit derjenigen der Kontrollimmunsera, weil mir gerade daraus am deutlichsten der Einfluss der Blutentziehung gefolgert werden zu können scheint.

Bei dieser Betrachtungsweise ergibt sich, dass abgesehen von den vor-

her erwähnten Tieren alle Aderlasstiere eine **stärkere** Hämolysinproduktion zeigen. Dieselbe ist durchschnittlich 4 mal so stark, als diejenige der Kontrollsera, bei welcher Berechnung sogar K_7 und K_8 ausgelassen wurden, wegen allzu exceptioneller Schwankung zu Gunsten des Aderlasstieres.

Der Einwurf, welcher den genannten Versuchen gemacht werden könnte, dass die erhaltenen Unterschiede durch individuelle Schwankungen bedingt seien, ist wohl als hinfällig abzulehnen bei der eindeutigen Uebereinstimmung der immerhin verhältnismässig zahlreichen Versuche.

Wenden wir eine zweite Art der Vergleichung bei unseren operierten Tieren und den Kontrolltieren an, nämlich wie sich die Immunsera der Aderlasstiere verglichen mit ihren eigenen Normalseris verändert haben, und wie sich diese Beziehungen zahlenmässig ausgedrückt bei den Kontrolltieren verhalten, so ist dabei zu berücksichtigen, dass ein Kaninchen mit einem stark lösenden Normalserum nach der Injektion von Blutkörperchen durchaus nicht einen höheren absoluten Lösungsgrad seines Immunserums zu erreichen braucht, als ein Kaninchen, das vor der Injektion fast gar keine auf die betreffende Blutart passende Amboceptoren gehabt hat. Nehmen wir aber auch an, dass die absolute Lösungskraft bei dem ersten Tiere stärker sei, als bei dem zweiten, so kann auch in einem solchen Falle die zahlenmässige Ausdrucksweise der Titererhöhung ganz falsche Vorstellungen erwecken, indem der Titer bei dem zweiten

Kaninchen enorm hoch gestiegen zu sein scheint, z. B. um 250, während das erstere Tier zwar eine absolut höhere Lösungskraft seines Immunserums erlangt hat, aber doch nur gegen den normalen Zustand eine Steigerung der Immunität um das 10 fache erfahren hat.

Das einzig richtige Verfahren ist daher beide Arten der Steigerung zu bestimmen. Erstens die absolute Lösungskraft, wie es schon vorher geschehen ist und zweitens die relative, worunter ich die Zunahme der Lösungskraft des Immunserums seinem eigenen Normalserum gegenüber verstehe.

Demnach belief sich die Titererhöhung der relativen Lösungskraft

bei den Aderlasstieren auf das: K_3 50 fache, K_5 3 fache, K_8 100 fache, K_{10} 250 fache, K_{11} 50 fache, K_{12} 150 fache, K_{15} 30 fache, K_{16} 70 fache, K_{17} 20 fache, K_1 5 fache,

bei den Kontrolltieren auf das: K_4 3 fache, K_6 3 fache, K_7 $1^1/_2$ fache, K_9 200 fache, K_{13} 20 fache K_{14} 7 fache, K_{18} 10 fache, K_2 50 fache,

Die lösende Kraft der Aderlassera war also durchschnittlich um das **80 fache**, die der Kontrollimmunsera um das **37 fache** gegenüber der Norm gestiegen, und zwar ist der Wert bei jedem einzelnen Aderlasstiere auch bei K_{15} höher als bei den entsprechenden Kontrolltieren.

K_1 und K_2 dagegen zeigen auch hier ein entgegengesetztes Verhalten, womit die vorher geäusserte An-

sicht der schädigenden Wirkung zu grosser Blutentziehung noch gestützt wird.

Von Wichtigkeit für die Grösse des Effektes scheint einmal der Zeitpunkt der Operation zu sein, indem ein Eingriff vor der Immunisierung geringere Erfolge verspricht, als ein solcher während oder am Ende derselben.

Ebenso ist die Art der Impfung nicht völlig irrelevant, sondern kleine öfter wiederholte Dosen erzielen durchschnittlich etwas bessere Erfolge, als eine einmalige grössere Injektion.

Durch die Injektion öfters wiederholter kleiner Dosen glaubte ich am meisten den in Natura bei einer Krankheit gegebenen Verhältnissen zu entsprechen, wo auch ein mehr kontinuierlicher Reiz wirkt.

Bei beiden Arten der Betrachtungsweise hat sich uns also ein vollkommen übereinstimmendes Resultat ergeben, womit bewiesen sein dürfte, dass kleine Aderlässe beim Kaninchen die Hämolysinbildung nicht unbeträchtlich zu steigern im Stande sind.

Obwohl damit durchaus nicht gesagt ist, dass andere Tiere in der gleichen Weise reagieren müssen, und dass auch andere Antikörperbildung derart günstig durch diesen Eingriff beeinflusst werden muss, so sprechen doch die Erfolge Friedbergers in gewissem Grade für diese Annahme. A priori wäre es sehr wohl denkbar, dass der durch den Aderlass im Knochenmark gesetzte Reiz in gleicher Weise auf Bacteriolysin- und auf gewisse Arten von Antitoxin- Produktion ein-

wirken würde, in so weit eben diese Substanzen vom Knochenmark und den blutbildenden Organen geliefert werden, wie auf die Hämolysinbildung.

Die schädigende Wirkung zu grosser Blutentziehungen würde sich daraus erklären, dass bei zu starkem Reiz die Regeneration sich ausschliesslich auf die notwendigen Zellen zu beschränken hätte.

Dass Aderlass vor der Impfung nur geringe Steigerung der Hämolysinproduktion gibt, wäre vielleicht so zu deuten, dass die Regeneration schon nach einer bestimmten Richtung begonnen hat und nun nur schwer noch auf den neuen, anders gearteten späteren Reiz reagieren kann.

Mit Sicherheit aus den hier gewonnenen Resultaten einen Schluss auf die Wirkungsweise des Aderlasses beim Menschen zu ziehen oder gar diese Operation therapeutisch deshalb zu empfehlen, wäre natürlich vollständig verfehlt.

Ich will nur darauf hinweisen, dass vielleicht der oft erprobte günstige Einfluss der Blutentziehung z. B. auf der Höhe der Pneumonie auch erklärt werden könnte durch die Steigerung der Antikörperproduktion, denn nach unseren heutigen Anschauungen ist es vor allen Dingen die reaktive Antikörperproduktion des Organismus, welche die Krankheitskeime zu vernichten im Stande ist.

Es wäre deshalb immerhin wünschenswert, auch von klinischer Seite unter diesem Gesichtspunkt der hier angeregten Frage experimentell näher zu treten.

Fassen wir die Hauptergebnisse dieser Arbeit noch einmal kurz zusammen, so kommen wir zu folgenden Sätzen:

1. Es ist möglich im Kaninchenkörper durch intravenöse Injektion sehr kleiner Mengen bis zu $^1/_{1000}$ ccm der 5 % Ziegenblutaufschwemmung konstant Hämolysinproduktion zu erzeugen.
2. Derartig kleine und auch grössere Mengen Menschenblutes genügen nicht, um bei dem Kaninchen oder der Taube spezifische Antikörper hervorzurufen.
3. Der gewonnene Titer ist bei subcutaner Injektion roter Blutkörperchen bedeutend geringer, als bei intravenöser.
4. Einmal mit kleinen Dosen vorbehandelte Kaninchen, bei denen alle aktiven Substanzen aus dem Körper wieder verschwunden sind, reagieren schwächer als das erste Mal auf eine neue Injektion noch kleinerer und auch grösserer Mengen Ziegenblutes.
5. Auf 125° in Lösungen erhitzte Ziegenerythrocyten bewirken noch kräftige Hämolysinproduktion beim Kaninchen.
6. Aderlässe beeinflussen die Intensität der Hämolysinbildung bei mit kleinen Dosen Ziegenblutes behandelten Kaninchen erheblich, indem grössere Blutentziehungen die Hämolysinproduktion herabsetzen, kleinere sie deutlich steigern.

Am Ende dieser Arbeit sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. R. Pfeiffer für das rege Interesse und die stete Förderung dieser Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Dem Assistenten des Instituts, Herrn Dr. Friedberger, sage ich für die Anregung zu dieser Arbeit und die liebenswürdige mir vielfach gewährte Unterstützung meinen aufrichtigen Dank.

Vita.

Ich, Georg Dorner, bin geboren am 19 Januar 1881 zu Wittenberg a. d. E. als Sohn des damaligen Professors der Theologie und Philosophie am Seminar zu Wittenberg jetzigen ö. o. Professors der Theologie an der Universität zu Königsberg i. Pr. D. Dr. August Dorner und seiner 1890 verstorbenen Gemahlin Mathilde geb. Armbruster.

Ich genoss meinen ersten Unterricht vom 7 ten Jahre ab in den Vorschulen zu Wittenberg, Königsberg i. Pr. und Karlsruhe, und besuchte seit Ostern 1891 das Königliche Friedrichskollegium, wo ich Ostern 1900 das Zeugnis der Reife erhielt.

Ich widmete mich dann dem Studium der Medizin an der Universität zu Königsberg i. Pr., bestand am 22. Februar 1902 die ärztliche Vorprüfung, bezog darauf 1 Semester die Universität zu Freiburg i. B., um den Rest meiner Studien wieder in Königsberg zu verbringen, woselbst ich am 13. Januar 1905 mein Staatsexamen beendete.

Während meiner Studienzeit löste ich eine von der philosophischen Fakultät gestellte Preisaufgabe über die Turbellarienfauna Ostpreussens, war 1 Semester am hiesigen physiologischen Institut Amanuensis und im Sommer 1904 stellvertretender Assistent an der Anatomie.

Ich hörte während meiner Studienzeit Vorlesungen folgender Herren Professoren und Docenten:

M. Askanazy, Bäumler, Benecke, Berthold, Bonnhoefer, Braatz, Braun, Busse, Caspary, Clemens, Cohn, Dorner, Ellinger, Garrè, Gerber, Heisrath, Hermann, Jaffe, Kafemann, Kuhnt, Lange, Lichtheim, Lossen, Luerssen, Meschede, Neumann, Pape, Pfeiffer, Puppe, Reerink, Rosinski, Samter, Schellwien, Scholtz, Schreiber, Schüle, Sellheim, Stenger, Stieda, Stutzer, Winter, Zander, Ziegler.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern sage ich an dieser Stelle ergebenen Dank.